Aus der II. medizinischen Klinik des Krankenhauses I. d. Isar in München
Vorstand: Professor Dr. Schittenhelm

Eine neue einfache Methode der quantitativen Bestimmung der Blutkatalase nach Jusatz

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Bayerischen Ludwig-Maximilians-Universität
zu München

vorgelegt von

Hanswalter Fiek,

approbierter Arzt aus München

1940

Hansadruckerei, Inh. Hans Schneider jun., München 13, Arcisstraße 61

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Bayer. Ludwig-Maximilian-Universität zu München.

Referent:

Referent: Dozent Dr. med. Reuter.

Tag der mündlichen Prüfung: 23. Januar 1940.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Meinen lieben Eltern

EINLEITUNG.

Schon seit vielen Jahren bemüht sich die Wissenschaft, nachdem das Vorhandensein der Blutkatalase mit ihrer zersetzenden Wirkung erkannt war, eine einfache Methode zur quantitativen Bestimmung der Katalase zu finden, die eine reihenmäßige Auswertung für klinisch-diagnostische Zwecke ermöglicht. Wie üblich ging auch hier die Wissenschaft den schon oft eingeschlagenen Weg, Abweichungen von der Norm festzustellen. Die zahlreichen Untersuchungen, welche auf diesem Gebiet unternommen wurden, zeigen jedoch die widersprechendsten Ergebnisse, deren Ursachen wohl in der Verschiedenartigkeit der Methodik, die zur Katalasebestimmung angewandt wurde, zu suchen sind. Jeder Forscher mußte sich daher je nach der Bestimmungsart seine eigenen Standardzahlen schaffen.

Es erscheint daher angebracht, die Methodik so zu vereinfachen, daß sie in allen Fällen, in denen die gegebenen Bedingungen streng beachtet werden, für klinisch-diagnostische Untersuchungen ohne Schwierigkeit und großen Zeitaufwand verwendet werden kann.

Gegenstand dieser Arbeit soll es nun sein, unter Würdigung der bisher bekannten und üblichen Methoden, Untersuchungen über den diagnostischen bzw. differentialdiagnostischen Wert der Katalasebestimmung nach einer neuen einfachen Methode, die Jusatz veröffentlichte, durchzuführen.

Ehe ich jedoch auf meine Untersuchungen eingehe, halte ich es für notwendig, einige Einführungen über den Stand der Katalaseforschung zu geben.

Begriff der Katalase.

Unter Katalase versteht man einen Fermentkörper, der in der Lage ist, Wasserstoffsuperoxyd in Sauerstoff und Wasser zu zerlegen.

Wir finden die Katalase in den Zellen (Geweben) der niederen und höheren Pflanzen und Tiere. Hauptsächlichster Fundort beim Menschen ist das Blut. Welche Bestandteile hier besonders in Frage kommen, werde ich später erörtern.

An dieser Stelle möchte ich nur erwähnen, daß es außer der Katalase noch eine Reihe anderer Blutfermente gibt, z. B. die Peroxydase. Ich will hier den Ablauf dieser der Katalase sehr ähnlichen Reaktion kurz schildern. Grundprinzip ist die Sauerstoffüberübertragung in Gegenwart von Wasserstoffsuperoxyd auf ein Oxydandum. Bringt man Blut mit einem sauerstoffhaltigen Körper zusammen, so überträgt der Fermentkörper den Sauerstoff bei Gegenwart von Wasserstoffsuperoxyd auf das Oxydandum, z. B. Blaufärbung einer Guajactinktur. Noch empfindlicher ist diese Reaktion mit Benzidin. Beide Proben zum Nachweis von Blut im Stuhl dürften jedem Mediziner bekannt sein. Die Wirkung kommt in der Hauptsache dem Hämoglobin zu, denn wie man zeigen konnte, hat eine reine Hämoglobinlösung die gleiche Wirksamkeit. Das Hämoglobin überträgt den Sauerstoff in Gegenwart von Wasserstoffsuperoxyd auf das Oxydandum, wirkt also als echte Peroxydase.

Die Blutkatalase dagegen hat, wie man ebenfalls nachweisen konnte, mit dem Hämoglobin nichts zu tun. Es zeigte sich, daß beim wiederholten Umkristallisieren einer Blutfarbstofflösung die katalatische Kraft abnimmt, während die Peroxydasewirkung zunimmt. Man ersieht, daß die katalatische Kraft einem besonderen Ferment, welches wir die Katalase nennen, zukommt.

O. Loew war der erste, der den Namen „Katalase" einführte. Im Jahre 1903 erschien seine Arbeit, in welcher er als „Katalase" einen Fermentkörper bezeichnete, der Wasserstoffsuperoxyd unter Bildung

von gasförmigem Sauerstoff zersetzt. Dieser Name war neu, wenn auch die katalytische Kraft, also die wasserstoffzersetzende Wirkung verschiedener pflanzlicher und tierischer Gewebe, darunter auch die des menschliichen Blutes bekannt war.

Struktur der Katalase.

Früher hielt man die Katalase für einen Eiweißkörper, denn wenn man das Eiweiß mittels einer Säure zerstört, schwindet die katalatische Wirkung. Heute weiß man aber, daß Säuren die Katalase nur hemmen. Auf diesem Wege konnte man also nicht zum Ziel kommen und begnügte sich mit der Feststellung einer Eiweißstruktur. Auch hier war es wiederum Loew als erster, der die Katalase als einen zusammengesetzten Eiweißkörper, auf dessen Aufbau ich hier nicht näher eingehen will, betrachtete.

Später griffen nun die bekannten Kataläseforscher Wäntig und Steche das Problem von einer ganz anderen Seite auf. Ist die Katalase wirklich ein Eiweißkörper, so folgerten sie, dann muß es möglich sein, sie mit einem proteolytischen Enzym zu hydrolysieren. Sie stellten daher Versuche mit Erepsin, Trypsin und Pepsin und dem natürlichen Magensaft der Krabbe an. Dabei zeigte sich, daß nur Trypsin und der Krabbenmagensaft die Fähigkeit haben, die Katalase zu zerstören.

In diesem Zusammenhang muß man allerdings bedenken, daß auch die Salzsäure des Magensaftes die Katalase zerstört haben könnte. Es hat sich aber im Verlauf weiterer Untersuchungen herausgestellt, daß bei Neutralisation der Salzsäure das Pepsin keine wesentlich andere Wirkung hat, als die des sauren Magensaftes.

Es bestand also infolge der Pepsinwirkung die Veranlassung, als erstes an ein Polypeptid zu denken. Trotzdem kann man natürlich die Frage nach einer etwaigen Eiweißnatur auch nach diesen Feststellungen noch nicht definitiv lösen. Es könnte sich auch hierbei nur um die Zerstörung eines Schutzkolloids, welches der Katalase beigegeben ist, oder um die Verdauung eines Stoffes, an den die Katalase adsorbiert ist, durch die proteolytischen Fermente, handeln.

Um nun die Frage nach dem Polypeptid weiter zu verfolgen und evtl. zu klären, benutzte man zu den weiteren Untersuchungen Erepsin, da dieses, wie bekannt, nur auf Polypeptide und Peptone wirkt. Das Erepsin gewann man aus dem Dünndarm der Katze. Da aber in dem so gewonnenen Extrakt auch Trypsin enthalten ist, muß man das Letztere erst zerstören. Man erreicht dies, indem Pferdeserum zugesetzt wird, in welchem sich Antitrypsin befindet. Dieses Serum läßt man so lange einwirken, bis jeder Verdauungseffekt auf eine Fibrinflocke verschwunden ist. Bei diesen Untersuchungen zeigt es sich, daß die Katalase ebenfalls zerstört wird.

Für eine Eiweißnatur spricht auch die Tatsache, daß Katalasepräparate, die man zu diesen Zwecken aus den verschiedensten Organen gewonnen hatte, sich in ihrer Wirksamkeit und Haltbarkeit unterscheiden. So zeigte sich z. B., daß die Katalase, die man aus der Bauchspeicheldrüse gewonnen hatte, rasch ihre katalatische Wirkung verliert, wogegen solche aus Leber, Niere etz. länger wirksam bleiben. Man schreibt dies der Anwesenheit von Trypsin bzw. Erepsin zu, da Autolyse, wie manche Forscher annehmen, ausfällt, denn es läßt sich eher eine Erhöhung der katalatischen Kraft als eine Abnahme feststellen. In diesem Zusammenhang berichtet der französische Forscher Linossier, daß eine Eiterprobe, die 19 Jahre lang in einer verschlossenen Flasche gelassen worden war, noch eine recht beträchtliche Katalasereaktion zeigte.

Doch sind dies alles, um es nochmals zu betonen, keine Beweise für oder auch gegen eine Eiweißstruktur.

Morgulis und Leggett haben sogar bei ihren Untersuchungen über die Leberkatalase Ergebnisse gefunden, die eine Eiweißnatur fast negieren. Sie stellten fest, daß ihr reinstes Katalasepräparat, welches außer der Millon'schen Reaktion keine der typischen Eiweißreaktionen mehr zeigte, eine sehr kräftige Katalasewirkung hatte. Zieht man diese Feststellung in Betracht, so kommt wohl eine Eiweißnatur nicht in Frage. Nach ihren Untersuchungen, die allerdings auch keinen Gegenbeweis erbringen, scheint der Gehalt an Eisen und Phosphor von Bedeutung zu sein.

Euler konnte dagegen an späteren Versuchen zeigen, daß seine Präparate typische Eiweißreaktionen und Analysezahlen eines Eiweißkörpers boten. Auch er fand Eisen, dessen Gehalt aber der Wirksamkeit nicht parallel ging.

Neuere Untersuchungen führen zu der Ansicht, daß der Träger der katalatischen Funktion ein Porphyrin-Eisenkomplex ist, worauf eine Reihe von Beobachtungen hindeuten. Hier ist die von Kuhn und seinen Schülern festgestellte Tatsache, daß Hämine katalatisch aktiv sind und die vergleichenden Untersuchungen über die katalatische Fähigkeit anderer Hämintypen durch Euler zu erwähnen. Auch ließen Beobachtungen an Hefe, die zu diesem Zwecke unternommen wurden, eine gewisse Parallelität zwischen dem Gehalt an Cytochrom, einem Porphyrin-Eisensystem und katalatischer Aktivität erkennen.

Zeile untersuchte nun gereinigte Katalasepräparate qualitativ und quantitativ auf ihren Gehalt an Porphyrin-Eisenkomplexen. Die Lösung war nur auf dem Wege über das Hämochromogen möglich, welches, wie bekannt ist, aus einem Porphyrin-Eisenkomplex besteht und welches einer spektroskopischen Untersuchung leicht zugänglich ist. Das geeignetste Präparat für diese Versuche war die Leberkatalase, die aber erst von Blutfarbstoffderivaten freigemacht werden mußte, da Hämochromogen auch von dem Hämoglobin herrühren kann. Es zeigte sich, daß dem Komplex der Typus des natürlichen Hämins oder eines Isomeren zugrunde liegt, und zwar wahrscheinlich in einer gebundenen Form, die durch Alkali sofort gelöst wird, wodurch die Hämochromogenreaktion zustande kommt. Außerdem entsteht durch diese Behandlung, wie Zeile zeigen konnte, eine dissoziable $HCN-H_2S$-Verbindung, wodurch sich auch die Hemmung durch Gifte erklären läßt.

In jüngster Zeit berichtet Agner, daß es ihm gelungen ist, ein aus Pferdeleber hergestelltes Katalasepräparat durch Dialyse gegen HCL in zwei Bestandteile:

1. eine dialysierende niedrigmolekulare gefärbte Substanz (Hämin?), und
2. eine nicht dialysierende hochmolekulare farblose Substanz mit Eiweißcharakter zu zerlegen.

Getrennt ergaben beide Substanzen keine Reaktion, erst vereinigt zeigt sich sofort starke Sauerstoffentwicklung, also typische Katalasewirkung.

Tauber, der diese Frage aufgriff, konnte die Versuche Agners nicht bestätigen. Die von ihm hergestellte Katalase blieb wirksam. Er ließ zu diesem Zwecke eine 0,3%ige Trypsinlösung bei 35 Grad und PH = 6,4 drei Stunden auf Leberkatalase einwirken und fand als Ergebnis, daß diese inaktiv wurde, aber noch die unveränderte Hämingruppe enthielt. Die unwirksame Fermentlösung wird selbst bei Zugabe menschlichen Plasmas nicht wieder aktiv. Nach diesen Feststellungen besitzt die Katalase unzweifelhaft Proteinnatur, jedoch hält Tauber die Möglichkeit einer Hämoglobinverbindung nicht für ausgeschlossen.

Wir sehen also, daß bis heute noch keine endgültige Klärung der Katalasestruktur erreicht ist und es bleibt der weiteren Forschung vorbehalten, die chemische Natur der Katalase restlos zu ergründen.

Darstellung der Katalase.

Zur Reindarstellung der Katalase sind verschiedene Methoden angegeben worden. Jacoby verwendet als Ausgangsmaterial Bakterienkulturen, besonders von Proteus, andere dagegen Blut. Jacoby konnte feststellen, daß Proteus sehr energisch Wasserstoffsuperoxyd zersetzt und daß die Kultur diese Eigenschaft schon wenige Stunden nach der Impfung gewinnt. Der erste Schritt zur Isolierung der Katalase war die Aussalzung aus den Bakterienkulturen. Hierzu eignet sich am besten, wie große Versuchsreihen ergaben, Ammoniumsulfat. Die weitere Ausfällung geschieht dann durch Quecksilberchlorid. Aus dem Sublimatniederschlag kann die Katalase dann mit Hilfe von Kaliumcyanid extrahiert werden. Bei der Isolierung mußte allerdings berücksichtigt werden, daß das Ferment große Neigung hat, in eine unlösliche Form überzugehen.

Um dieses zu verhindern, setzte Jacoby bei seinen späteren Versuchen Methylalkohol, und zwar auf ein Volumen Bakterienkultur zwei Volumen Alkohol als Fällungsmittel zu. Das Ferment wird gut

niedergeschlagen, während ein Teil der Kultur, der unwirksam ist, im Alkohol gelöst wird. Den Niederschlag extrahiert man nun mit Wasser und läßt ihn bei Zimmertemperatur im Luftstrom verdunsten. Der Rückstand enthält dann hochwirksame Katalase.

Eine interessante Darstellung hat Tsuchiashi angegeben, der Blut als Ausgangsmaterial verwendet. Als Rohmaterialien dienen gewaschene Blutkörperchen. Frisches Blut wird durch Schlagen vom Serum befreit und die Blutkörperchen mit physiologischer Kochsalzlösung gewaschen. Durch Verdünnung mit destilliertem Wasser auf das Zehnfache werden sie hämolysiert. Nun schüttelt man die Lösung gut mit 2%igem Chloroform durch, um das Hämoglobin auszufällen. Diese Lösung, die die Katalase enthält, wird nun mit dreibasischem Kalziumphosphat gefällt, um sie katalasefrei zu machen. Anschließend wird der Niederschlag mit zweibasischem Natriumphosphat ausgewaschen und die Lösung mit KH_2PO_4 neutralisiert. Mit einigen Tropfen Chloroform versetzt, erhält man so eine Katalaselösung, die viele Wochen, ja Monate ihre Wirkung behält.

Katalasesystem.

Wie bei den Hormonen des Körpers ist es auch bei der Katalase, d. h. sie kommt nicht allein vor, sondern besteht aus einem ganzen System: dem Katalasesystem.

Zunächst ist hier einmal die Antikatalase zu erwähnen, welche die Katalase inaktiviert. Sie wirkt also als echter Antagonist. Spritzt man Katalase in die Blutbahn, so erhält man nicht, wie man eigentlich erwarten sollte, einen Anstieg, sondern es setzt sofort die Inaktivierung ein. Ob es sich dabei um ein Ferment, wie viele annehmen, oder um eine Oxydation handelt, ist nicht bekannt. Durch geeignete Maßnahmen ist es gelungen, das System in seine Komponenten zu zerlegen. Durch mehrmalige Ausfällung einer Blutlösung mit Alkohol erhält man Katalase.

Durch weitere Behandlung des Auszuges mit der dreifachen Volumen 0,3 %iger Essigsäure gelingt es, reine Antikatalase herzustellen.

Neben dieser Antikatalase findet man in dem System die Philokatalase, einen thermolabilen Stoff, der in der Lage ist, die zerstörende Wirkung der Antikatalase zu verhindern.

Läßt man eine Kataläselösung längere Zeit stehen, so nimmt ihre Wirkung ab, vermutlich durch Anwesenheit der Antikatalase. Durch Zusatz von Aethylalkohol kann dies verhindert werden. Diese Beobachtung ist besonders wichtig für die Bestimmung der Katalase im Blut, wie ich später noch erläutern werde.

Aktivierung und Inaktivierung der Katalase.

Burnett beobachtete, daß die katalatische Wirkung stark erhöht wird, wenn man Muskel mit Leber zusammenbringt. Er dachte dabei an einen spezifischen Stoff der Leber. Später zeigte sich jedoch, besonders durch die Arbeiten von Takeda, daß man statt Leber auch jedes andere Gewebsstückchen nehmen kann. Weiterhin konnte festgestellt werden, wie Versuche von Steppuhn ergaben, daß es möglich ist, Organextrakte als Aktivatoren zu verwenden. Dabei nimmt die aktivierende Kraft in folgender Reihe ab: Leber — Nebenniere — Nierenrinde — Muskel — Gehirn — Nierenmark. Angesichts dieser Tatsache ist es klar, daß im Bezug auf die Katalasereaktion die gleiche Reihenfolge eingehalten wird.

Man schreibt diesen Aktivatoren biologische Bedeutung zu, und Steppuhn stellte die Hypothese auf, daß alle Organe denselben Gehalt an Katalase haben, wobei aber die Unterschiede der Wirkung einzig und allein durch Veränderung der aktivierenden Substanz bestimmt ist.

Arbeiten anderer Forscher beschäftigen sich mit der Aktivierung von Hefekatalase. Es zeigte sich, daß in einer Aufschwemmung von Hefezellen keine Katalase vorhanden ist. Erst die Behandlung mit Protoplasmagiften wie Toluol, Phenol oder Chloroform führt zu einer Aktivierung der Katalase und zu einer Steigerung bis ins Sechsfache.

Eine Steigerung ins Zehn- bis Fünfzehnfache erhält man durch Entwässerung mit Alkohol oder Azeton, während Erwärmung auf 60 Grad die Wirkung 20- bis 30fach steigert.

Zunächst dachte man hierbei an eine Veränderung der Permeabilität der Zellen, wodurch die Katalase frei wird. Später neigte man jedoch mehr zu der Ansicht, daß unter dem Einfluß der vorausgegangenen Behandlung eine hemmende Substanz zerstört wird, so daß die Katalase reaktionsfähig wird, oder daß ein Enzym durch Umwandlung eines inaktiven Profermentes zur Wirkung kommt, oder daß vorhandene Antikörper vernichtet werden.

Für die roten Blutkörperchen ließen sich ganz ähnliche Feststellungen treffen. Hier liegt aber wohl der Grund in der eingetretenen Hämolyse, wobei im Anfang mehr Katalase zur Verfügung steht. Dafür spricht die Tatsache, daß bei längerer Erwärmung die Katalasewirkung abnimmt.

Inaktivierung durch Wasserstoffsuperoxyd.

Bei den zahlreichen Versuchen, die zur Katalasebestimmung gemacht wurden, konnte man auch eine hemmende Wirkung des Wasserstoffsuperoxyds nachweisen. Es wurde festgestellt, daß die durch eine gegebene Katalasemenge entstandene Sauerstoffmenge in Anwesenheit von überschüssigem Wasserstoffsuperoxyd abnimmt. Dabei dachte man zuerst an eine Oxydation der Katalase. Später stellte sich jedoch heraus, daß eine Hemmung auch dann auftritt, wenn man nur die Konzentration über einen optimalen Punkt hinaus erhöht, ohne aber an der absoluten Menge der Lösung etwas zu ändern. Läge nun wirklich eine direkte Oxydation vor, so müßte die Verminderung der Katalasereaktion parallel der Wasserstoffsuperoxydmenge gehen. Versuche, die Morgulis zur Klärung dieser Frage unternahm, führten jedoch zu dem Erggebnis, daß bei einem relativ geringen Ueberschuß von Wasserstoffperoxyd über das Optimum hinaus eine stärkere Hemmung der Katalasewirkung erreicht wird, als bei größerem Ueberschuß. Auf Grund dieser Tatsachen kann man wohl kaum eine Oxydation der Katalase annehmen.

Einfluß der Temperatur.

Von einer Reihe bekannter Forscher wurden Untersuchungen über die Einwirkung von Temperaturen auf die Katalase durchgeführt.

Dabei zeigte sich, daß die Katalase bei Temperaturen über 65 Grad völlig inaktiviert wird. Bei 45 Grad beobachtete Tsuchiashi einen Verlust von 20% der Wirksamkeit, dagegen haben Temperaturen unter 0 Grad geringeren Einfluß auf die Katalase, wie sich ja auch bei anderen Fermenten feststellen läßt.

Bach und Zubkowa konnten nachweisen, daß die Aktivität der proteolytischen Fermente des Blutes bei höheren Temperaturen zunimmt, wodurch sie die Zerstörung der Katalase erklären.

Einfluß chemischer Substanzen.

Neidig, der Säuren und Alkali untersuchte, fand, daß alle Säuren eine mehr oder minder stark hemmende Wirkung auf die Katalase ausüben. Absteigend ergab sich folgende Reihe: Salzsäure — Schwefelsäure — Oxalsäure — Tartronsäure — Zitronensäure — Essigsäure. Die Neutralisation stellt die Katalasewirkung nur in geringem Maß wieder her, wobei die Dauer der Einwirkung auf das Ferment keinen Einfluß hat.

Ganz ähnliche Ergebnisse konnte Neidig bei den Laugen feststellen. Auch hier beobachtete er Hemmung, am stärken bei NaOH und Kaliumhydroxyd, schwächer bei Ammoniumhydroxyd und Natriumbikarbonat. Im Gegensatz zu den Säuren findet man hier bei Neutralisation stärkere Hemmung. Auch führt längere Einwirkung zu stärkerer Beeinflussung. Versuche von Morgulis zeigten, daß das Optimum der Katalasewirkung in der Nähe der Neutralität liegt. Allerdings hat die Katalase kein bestimmtes PH für ihre optimale Reaktion, jedoch scheint sie für Veränderungen nach der sauren Seite hin empfindlicher zu sein, als für solche nach der alkalischen.

Salze haben hemmende Wirkung. Besonders kommen hier die Schwermetallsalze in Frage, die ja selbst die Spaltung des Wasserstoffperoxyds katalysieren.

Große Versuchsreihen führten zu dem interessanten Ergebnis, daß stark katalysierende Substanzen, wie z. B. Eisenchlorid oder Zinksulfat mit Katalase zusammengebracht, anders wirken als ohne sie. So reagiert Eisenchlorid mit Katalase ziemlich schwach, während

Zinksulfat genau entgegengesetzt wirkt. Eisen wirkt also antagonistisch, d. h. Eisen und Katalase hemmen sich, Zink reagiert dagegen synergistisch. Der Einfluß in vivo erscheint jedoch anders als in vitro. So konnte man z. B. feststellen, daß Tiere, die durch Blausäure vergiftet worden waren, keine Verminderung der Katalase zeigten, während doch in vitro die minimalsten Dosen starke Hemmung verursachen.

Einfluß von Strahlen.

Die Strahlen des sichtbaren Spektrums zeigen in ihren verschiedenen Wellenlängen verschiedenartige Wirkung auf die Katalase. Zunächst ergab sich, daß die Wirkung durch Bestrahlung herabgesetzt wird, wobei der Grad von der Reinheit des Präparates abhängt. Eine Rolle spielt auch hier das Milieu, denn wie man nachweisen konnte, haben Lichtstrahlen, hier kommen besonders die ultravioletten Strahlen in Frage, in alkalischer Lösung stärker hemmende Wirkung auf die Katalase, als in neutralem oder saurem Milieu.

Talarica untersuchte die Wirkung der einzelnen Farben auf Leberkatalase und fand, daß rotes und grünes Licht keinen Einfluß haben, wohingegen die restlichen Farben eine mehr oder minder starke Hemmung hervorrufen, und zwar zunehmend in folgender Stufenleiter: blau — violett — gelb.

Wels stellte fest, daß auch Röntgenstrahlen die Katalase, wobei wiederum die Leberkatalase eine große Rolle spielt, inaktivieren bzw. sie vollkommen unwirksam machen.

Auch zeigte sich, daß bei längerem Stehen einer bestrahlten Kataläselösung die Katalase ihre Wirkung wiedergewann. Ebenso konnte eine größere Empfindlichkeit der gereinigten und länger bestrahlten Präparate gegenüber den rohen festgestellt werden.

Bei diesen Ergebnissen dachte man an die Möglichkeit, daß die teilweise Inaktivierung durch eine veränderte Dispersität des koloidalen Enzyms verursacht sein könnte. Dafür würde nämlich die Tatsache sprechen, daß die gereinigten Präparate mit ihrem geringen Gehalt an schützender Kolloidbeimischung unter der Bestrahlung leichter beeinflußt werden und ihre Aktivität nur zum Teil wiedergewinnen.

In diesem Zusammenhang ist die Feststellung erwähnenswert, daß Forscher, die in der Hauptsache mit Thorium-X-Emanation arbeiteten, bei kleinen Dosen eine fördernde Wirkung und bei großen eine Hemmung auf die Katalase fanden. Man schreibt diese Tatsache dem Einfluß der X-Strahlen zu.

Einfluß von Vitaminen auf die Katalase.

In der Literatur findet man hin und wieder Angaben über eine Herabsetzung des Katalasegehaltes bei Ernährungsstörungen, besonders aber bei Vitaminmangel. So konnte Dutscher bei Tauben nach künstlich hervorgerufener Beri-Beri eine beträchtliche Verminderung nachweisen.

Welchen Einfluß die Vitamine allerdings haben, ist noch ziemlich unbekannt. Ob sie nur stimulierend, wie Popoff annimmt, wirken oder in Beziehungen zu den fermentativen Prozessen stehen, bei denen ja die Katalase eine große Rolle spielt, ist schwer zu entscheiden.

Am eindrucksvollsten sind die Versuche über den Einfluß des Vitamin D, die Jusatz durchführte.

Gesunde Kaninchen wurden auf eine vitaminarme Diät gebracht, in der Weise, daß sich das Tier langsam an die Kost gewöhnte und kein Gewichtsverlust auftrat. Nach 12 Tagen wurde mit der Vitaminzufuhr in Form des bestrahlten Ergosterin begonnen. Schon nach drei Tagen konnte eine Vermehrung der Erythrozyten und ein erhöhter Katalaseindex festgestellt werden, das einzelne Blutkörperchen wurde reicher an Katalase. Am 7. Tage setzte jedoch ein katastrophaler Gewichtssturz ein. Zunächst blieb der Index noch erhöht, sank aber bei weiterer Zufuhr ab. Es genügten täglich 2—3 Tropfen Ergosterin, um diesen Gewichtssturz zu erzielen. Pfannenstiel betrachtet diesen Zustand als Hypervitaminose. Nun wurde die Ernährung durch Beigabe von Vitamin B in Form von Trockenhefe geändert. Die Folge war Gewichtsanstieg und Erhöhung des Katalaseindex, eine Erscheinung, die, wie man sich leicht vorstellen kann, mit der Erhöhung der keimfeindlichen Fähigkeiten des Blutes und der verstärkten therapeutischen Wirkung zweier Vitamine in Verbindung steht.

Wir sehen also, daß bei Vitamin D-Zufuhr der Katalasegehalt im Blut steigt. Die Erhöhung des Indexes kann man als Ausdruck für den Einfluß des Vitamins auf die oxydativen Stoffwechselvorgänge ansehen. Gleichzeitige Darreichung von Vitamin B bringt diese Wirkung noch besser zum Ausdruck.

Alleinige übermäßige Zufuhr von Vitamin D führt zu Hypervitaminosen, zu deren Symptomen man nach den vorliegenden Untersuchungen auch die Herabsetzung des Katalaseindexes rechnen kann. Es ist sehr wahrscheinlich, daß die Hypervitaminose mit einer Störung des Ca.-P.-Gleichgewichts einhergeht. Diese Tatsache würde die Beobachtung bestätigen, wonach bei Phosphorvergiftungen die Oxydationen auffallend herabgesetzt sind und die Katalase in ihrer Wirkung gehemmt ist.

Kinetik.

Wie schon oben erwähnt, liegt das Optimum der Katalasewirkung bei einer bestimmten Konzentration des Wasserstoffsuperoxyds. Wird dieses Optimum, welches nach Morgulis bei 0,6 % liegt, überschritten, so verläuft die Reaktion langsamer.

Bei der Kinetik ist ferner die Entscheidung der Frage, ob die Katalase in ihrer Wirkung aufgebraucht wird, von großer Bedeutung. Zu diesem Zwecke ließ man eine bestimmte Menge Leberkatalase auf Wasserstoffperoxyd einwirken. Durch Titration mit Kaliumpermanganat müßten bei vollständiger Spaltung 173 ccm Sauerstoff entstehen. Nach 30 Minuten waren erst 69 % des theoretisch errechneten Sauerstoffs gebildet. Erst bei Zufügung neuer Katalase wurde auch die restliche Menge frei.

Große Versuchsreihen führten immer zu dem Ergebnis, daß die Katalase während der Reaktion aufgebraucht ist, wenn etwa 70 % des zur Verfügung stehenden Wasserstoffsuperoxyds gespalten sind.

Physiologische Bedeutung.

Zwar hat man in den letzten zwei Jahrzehnten auf dem Gebiet der Katalaseforschung, besonders in Bezug auf Natur und Verhalten, große Fortschritte erzielt, jedoch herrschen gerade in diesem Punkte,

der für die Medizin praktisch am wichtigsten ist, die größten Meinungsverschiedenheiten. Ich will daher hier nur ganz kurz auf die bedeutendsten Probleme eingehen.

Von Interesse erscheint mir zunächst einmal die Frage, ob die Katalase ein Maß für die Stoffwechseltätigkeit ist, und ob eine Steigerung des Stoffwechsels zu einer Vermehrung der Katalase führt.

Große Versuchsreihen, die zur Klärung dieser Frage unternommen wurden, führten jedoch stets zu dem Ergebnis, daß die Katalase kein Maß für die Stoffwechselintensität ist. Es konnte bei befruchteten Seeigeleiern, wo ja durch die Zellteilung die Geschwindigkeit aller Stoffwechselvorgänge enorm gesteigert ist, keine Erhöhung der Katalasereaktion nachgewiesen werden. Angesichts dieser Tatsache ist es wohl kaum möglich, eine Parallelität zwischen Katalasetätigkeit und Stoffwechsel aufzustellen.

Andererseits ist aber, wie schon anfangs erwähnt, in Organen, die funktionell mehr belastet sind, der Katalasegehalt verschieden, und zwar in einem gewissen Zusammenhang zur Stoffwechseltätigkeit des betreffenden Organs. So finden wir z. B. in der Nierenrinde, wo, wie uns aus physiologischen Untersuchungen bekannt, ein erhöhter Sauerstoffverbrauch stattfindet, einen größeren Katalasegehalt als im Nierenmark.

Wie sich diese Widersprüche erklären, bleibt ungewiß. Es ist doch sehr naheliegend, im zweiten Fall an einen gewissen Zusammenhang zwischen funktioneller Mehrbelastung und erhöhtem Katalasewert zu denken. Es bleibt der weiteren Forschung vorbehalten, den Widerspruch endgültig zu klären.

Löw, der die Katalase entdeckte, behauptete, daß die Wirkung einzig und allein auf der Zerstörung des freien Wasserstoffsuperoxyds beruhe und daß ihr Wert vom physiologischen Standpunkt in dieser Eigenschaft liege. Diese einfache Ansicht konnte später immer wieder durch Experimente bewiesen werden.

Für eine oxydierende Wirkung besteht kein Beweis, ja das vorliegende experimentelle Material spricht sogar dagegen. Und doch kann man sich einem gewissen Zusammenhang nicht verschließen.

Der Stoffwechsel als Gesamtsumme aller Oxydationen im Organismus ist die Flamme. Könnte es nicht möglich sein, wie Morgulis meint, daß die Katalase der Rauch ist, dessen Menge aber mehr von der Art als vom Umfang der Verbrennung abhängt?

Wieland, der in den vergangenen Jahren große Versuchsreihen zur Lösung dieser Fragen anstellte, entwickelte auf Grund seiner Ergebnisse die nach ihm benannte Oxydationstheorie. Danach sind alle Oxydationen im Organismus Dehydrierungsvorgänge. Die einleitenden Fermente sind Dehydrasen, d. h. sie aktivieren einen Teil des Wasserstoffs der zu oxydierenden Verbindung, der nun aus dem Molekül heraustritt und gleichzeitig sich mit dem Wasserstoffempfänger, dem Sauerstoff bindet und Wasserstoffperoxyd bildet, welcher aber wegen seiner schädigenden Wirkung auf die Zellen sofort wieder entfernt werden muß.

Dieser Theorie widerspricht Warburg. Er behauptet, daß Oxydationen im Körper nur durch Bindung von Sauerstoff unter Mitwirkung von Eisen als Katalysator möglich sind, dabei soll der Uebergang vom dreiwertigen zum zweiwertigen Eisen der Sauerstoffübertragung auf die zu oxydierende Verbindung dienen. Das zweiwertige Eisen wird dann durch Autooxydation wieder in die dreiwertige Stufe zurückversetzt.

Heute hat man zwischen beiden Theorien einen Kompromiß geschlossen, in welchem an den aktivierten Sauerstoff des Atemfermentes nur ein aktivierter Wasserstoff gehen kann.

Wie dem aber auch sei, im Vordergrund steht immer die Forderung, den im Verlauf der Oxydationen entstandenen Wasserstoffsuperoxyd unschädlich zu machen.

In diesem Zusammenhang ist die Tatsache nicht uninteressant, daß anaerobe Bakterien fast keine Katalase besitzen und daher, wie leicht einzusehen ist, durch Wasserstoffsuperoxyd rasch zerstört werden, während aerobe Stämme, wie z. B. bact. coli, nur durch sehr hohe Konzentrationen geschädigt werden. Diesen Unterschied schreibt man der Tatsache zu, daß aerobe Stämme Katalase enthalten, anaerobe dagegen nicht.

Kluyver bringt diese Feststellung auf die Formel, daß Mikroorganismen, die sich einzig und allein fermentativ erhalten, die

Katalase nicht benötigen, und daß solche, die freien Sauerstoff für ihre Oxydationsprozesse brauchen, Katalase besitzen. Versuche von Mc. Leod und Gordon ergaben, daß anaerobe Bakterien bei Anwesenheit von Sauerstoff an der Bildung von Wasserstoffsuperoxyd zugrundegehen, da ihnen die Katalase fehlt. Ist die Sauerstoffkonzentration jedoch so gering, daß sie nur das Wachstum hemmt und nicht unterdrückt, so kann man durch Zusatz von Katalase diese Hemmung wieder aufheben.

Bestimmung der Katalase.

Grundsätzlich bestehen zwei Methoden zur Katalasebestimmung im Blut:

1. Titration der unzersetzt gebliebenen Wasserstoffperoxydmenge.
2. Volumetrische Feststellung des freigewordenen Sauerstoffs.

Methoden zu 1.:

a) Jodometrische Methode nach Jolles.

Ausführung:

Man entnimmt der Fingerbeere mittels einer Mikropipette 0,05 ccm Blut und bringt diese Menge in einen Kolben von 50 ccm Inhalt und füllt diesen dann bis zur Marke mit physiologischer Kochsalzlösung auf.

Von dieser $^1/_{00}$ Blutlösung werden 10 ccm genommen und mit 30 ccm 1%iger neutraler Wasserstoffsuperoxydlösung gemischt, zwei Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Nach dieser zweistündigen Reaktionsdauer folgt Ansäuerung mit Schwefelsäure und tropfenweise Zufügung von Jodkali, wobei das Jod, welches durch das vorhandene Wasserstoffperoxyd in Freiheit gesetzt wird, durch Natriumthiosulfat zurücktitriert wird.

Da aber, wie schon anfangs erwähnt, durch Säuren die katalatische Kraft gehemmt wird, ist als Dauer der Einwirkung die Zeit vom Mischen bis zum Hinzufügen der Schwefelsäure anzusehen.

Die Differenz zwischen dem so gefundenen Wert und dem ursprünglichen Titer der Wasserstoffsuperoxydlösung gibt die Menge Wasserstoffsuperoxyd an, welche von der angewandten Blutmenge

zersetzt wurde. Sie beträgt 18—30, die meisten Werte liegen jedoch zwischen 20 und 26. Bedingung für genaue Werte ist allerdings genügende Säuremenge und die sofortige Untersuchung des entnommenen Blutes.

Die Versuche ergaben, daß konstante Werte nur dann erzielt werden, wenn das Verhältnis der Menge der Blutlösung zu der der Wasserstoffsuperoxydlösung konstant ist. Ferner zeigte sich, daß die zersetzte Wasserstoffperoxydmenge bei gleicher Stärke der Lösung von der Einwirkungsdauer abhängt.

Arterielles und venöses Blut bieten in ihrer katalatischen Kraft keine Unterschiede, jedoch ist eine alte, länger gestandene Blutlösung unwirksamer. Wichtig erscheint die Tatsache, daß Hämoglobin keinen Einfluß auf die Menge des zersetzten Wasserstoffsuperoxyds hat.

b) Titration mit Kaliumpermanganat nach Jolles.

Ausführung:

Die Herstellung der $^1/_{00}$igen Blutlösung geschieht in der gleichen Weise, wie oben beschrieben. Von dieser Lösung werden 10 ccm in einen Kolben gebracht und 30 ccm 1%ige Wasserstoffsuperoxydlösung zugesetzt. Gleichzeitig muß aber ein Leerversuch mit 20 ccm physiologischer Kochsalzlösung und 30 ccm 1%iger Perhydrollösung angesetzt werden.

Man läßt nun beide Kolben zwei Stunden lichtgeschützt stehen und gibt dann 5 ccm Schwefelsäure in jeden Kolben; man unterbricht dadurch die Katalasereaktion und titriert nun langsam mit Kaliumpermanganat, dessen Titer man vorher mit einer n/10 normalen Oxalsäurelösung neu eingestellt hat. Solange noch unzersetzte Wasserstoffsuperoxydmenge vorhanden ist, wird das Permanganat rasch entfärbt. Die Differenz ergibt wiederum die zersetzte Wasserstoffperoxydmenge.

c) Titrationsmethode nach Bach und Zubkowa.

Diese Methode wird heute am meisten angewandt.

Ausführung:

Ein Gemisch aus 1 ccm einer $^1/_{00}$igen frisch bereiteten Blutlösung und 7 ccm destilliertem Wasser bleibt genau 30 Minuten bei 17 Grad

stehen. Darauf werden 2 ccm einer 1%igen Perhydrollösung zugesetzt. Diese Mischung läßt man nun wiederum 30 Minuten stehen und fügt nach Ablauf dieser Zeit 3 ccm 10%ige Schwefelsäure zu. Nun titriert man wie oben mittels einer n/10-Kaliumpermanganatlösung die unzersetzt gebliebene Wasserstoffsuperoxydmenge aus. In gleicher Weise wird eine durch Kochen inaktivierte Lösung desselben Blutes angesetzt und titriert. Die Differenz dieser beiden Titrationen gibt die Wasserstoffperoxydmenge an, die durch 1 ccm Blut zersetzt wurde.

Diese Zahl, die Strauß und Rammelt einführten, nennt man Katalasezahl. Ich möchte aber gleich an dieser Stelle im voraus bemerken, daß diese Zahl keine Auskunft über die wirklich vorhandene Menge des Fermentes gibt. Sie ist nur die in Milligramm ausgedrückte Wasserstoffsuperoxydmenge, die durch 1 ccm einer 1%igen Blutlösung unter den gegebenen Bedingungen zersetzt wurde.

In diesem Zusammenhang erscheint mir erwähnenswert, daß später Musser und Krumbhaar eine andere Definition der Katalasezahl angaben, die aus dem freigewordenen Sauerstoff errechnet werden sollte. Diese konnte sich jedoch nicht durchsetzen.

Diese Methode, angegeben von Bach und Zubkowa, hat allerdings einige Nachteile, auf die ich hier kurz eingehen will.

Es hat sich nämlich bald herausgestellt, daß die zur Verfügung stehende Wasserstoffsuperoxydmenge für einen genauen Endwert zu klein ist. Berechnungen ergaben, daß bei Beendigung der Reaktion noch ungefähr die Hälfte oder sogar noch mehr des von der Katalase nicht zersetzten H_2O_2 vorhanden sein muß. Bach wendet, wie schon gesagt, zu wenig an, denn 2 ccm einer 1%igen Lösung enthalten nur 20 mg Wasserstoffsuperoxyd. Diese Menge wird aber im Verlauf von 30 Minuten von dem Ferment, das sich in 0,01 ccm Blut befindet, fast ganz aufgebraucht. In diesem Fall kann die Katalase also nicht in vollem Umfang aufgefunden werden. Man muß daher die zur Reaktion bestimmte Wasserstoffsuperoxydmenge erhöhen, etwa auf 40—60 mg. Auch erscheint es angebracht, den bei Zimmertemperaturen stehenden Blutlösungen ungefähr 30 Minuten vor Be-

stimmung eine unbedeutende Menge Aethylalkohol (1:5000) zuzusetzen, um die Katalase, die, wie schon anfangs erwähnt, durch die Antikatalase beim Stehenlassen unwirksam wird, zu reaktivieren.

Ein weiterer Nachteil, auf den Bach selber hinweist, liegt in der Tatsache, daß man nur einen bestimmten Zeitpunkt vor dem Ende erfaßt. Daher ist eine mehrmalige Titration in gewissen Zeitabständen und die Zugrundelegung des Reaktionsablaufes unbedingt erforderlich, das natürlich einen Zeitverlust bedeutet. Außerdem bedingt die lange Zeitdauer, wie eine Reihe von Forschern nachweisen konnten, schon vor Beginn der Reaktion eine Abnahme der Wirksamkeit. Masch schlägt daher vor, sofort eine stärkere, etwa 1,5%ige Lösung hinzuzufügen, da durch Verhinderung der antikatalatischen Wirkung eine größere Wasserstoffsuperoxydmenge zersetzt wird. Dafür erhöht sich aber die Beobachtungszeit auf zwei Stunden.

Diese Originalmethoden und ihre Vereinfachungen bleiben aber wegen der doppelten Titration immer noch zu kompliziert, um bei Reihenuntersuchungen für klinisch-diagnostische Zwecke angewendet werden zu können.

Methoden zu 2.:

Volumetrische Bestimmungsart nach Koeppe.

Diese Methode beruht auf der volumetrischen Bestimmung des freigewordenen Sauerstoffs bei Einwirkung von Wasserstoffsuperoxyd auf Blut.

Wie Koeppe und seine Schüler zeigen konnten, ist diese Bestimmungsart der Titrationsmethode gleichwertig. Ihr Vorteil liegt allerdings darin, daß man den zeitlichen Ablauf der Reaktion quantitativ vom Anfang bis zum Ende verfolgen kann. Die Umrechnung der Ergebnisse beider Methoden ist, wie Koeppe immer wieder betont, leicht möglich.

Die Katalasebestimmung fand aber erst ihren diagnostischen Wert in der Einführung des Kataleseindexes durch Thienen.

$$KI = \frac{\text{Katalasezahl}}{\text{Erythrozyten in Millionen.}}$$

Die Bestimmung der Katalasezahl an sich, ähnlich einer isolierten Erythrozytenzahl- und Hämoglobinbestimmung, gewährt keinen ge-

nügenden Einblick in die Ursachen einer eventuellen Veränderung des Katalasegehaltes, d. h. aus Zu- oder Abnahme können wir nicht ohne weiteres schließen, ob sie durch eine Vermehrung oder Verminderung der Erythrozyten bedingt ist. Die Einführung des Indexes war daher von praktischer Bedeutung.

Man versteht unter dem Kataloseindex den Fermentgehalt des Blutes, bezogen auf das einzelne Blutkörperchen.

Er ist, abgesehen von individuellen Schwankungen bei gesunden Menschen, ungeachtet des Alters und Geschlechtes annähernd konstant. Untersuchungen von Masch ergaben, daß im allgemeinen bei Frauen der Katalasegehalt im Blut geringer als bei Männern ist, eine Tatsache, die durch die Erythrozytenzahl bedingt wird. Der Unterschied beträgt etwa 12%.

Die Berechnung des Indexes führte jedoch zu konstanten Werten, d. h. das rote Blutkörperchen hat normal gleichen Katalasegehalt. Ich werde später auf die theoretische Errechnung der Katalasezahl und des Indexes genauer zurückkommen.

Demnach wird die Katalasezahl der Zahl der roten Blutkörperchen parallel gehen, und es ist klar, daß bei einer Verminderung der Erythrozytenz. z. B. bei einer Anämie, der Index abnehmen wird.

Eine Beziehung zum Hämoglobin und damit zum Färbeindex konnte bis jetzt noch nicht nachgewiesen werden, trotzdem, wie aus den später folgenden Versuchsreihen ersichtlich, eine gewisse Parallelität sehr auffallend ist, eine Tatsache, die viele Forscher immer wieder bewegte, nach einem eventuellen Zusammenhang zu fahnden.

Träger der katalatischen Kraft ist, wie jetzt einwandfrei feststeht, nicht der Blutfarbstoff, sondern das Stroma der Erythrozyten. Wie man zeigen konnte, haben alle protoplasmatischen Gebilde, wie z. B. Lymphdrüsenzellen, Milzzellen etc. die gleiche Fähigkeit, und Bergengrün meint, daß jedes Protoplasma den Wasserstoffsuperoxyd katalysiert, aber je nach der Protoplasmaform mit verschiedener Energie. Unter allen Formen scheint demnach das Stroma der roten Blutkörperchen am kräftigsten zu wirken.

Das Plasma selbst enthält wohl keine Katalase. Man findet allerdings bei dem auf gewöhnlichem Wege gewonnenen Plasma stets eine geringe Menge des Fermentes, welches aber wohl aus den durch den Gewinnungsprozeß zerstörten Zellen stammt.

Neuerdings konnte Iglauer auch die katalatische Wirkung der Leukozyten nachweisen. Er konnte zeigen, daß sie viermal stärker als die Erythrozyten den Wasserstoffsuperoxyd zersetzen können. Trotzdem spielen, wie Iglauer selbst betont, die Leukozyten wegen ihrer relativ geringen Zahl keine wesentliche Rolle. Nur muß bei gewissen pathologischen Zuständen, z. B. bei Leukämien, ihre katalatische Kraft in Betracht gezogen werden.

Bei Ermittlung des Katalaseindexes ist nicht nur die Fehlerquelle, die bei der Bestimmung durch die Veränderlichkeit des Permanganattiters etc. gemacht werden kann, sondern auch die, die bei der Entnahme und der Erythrozytenzählung vorkommen kann, zu berücksichtigen. Es ist also bei allen Versuchsreihen immer anzugeben:

1. wo das Blut entnommen wurde, und

2. wie die Zählung ausgeführt worden ist.

Es hat sich nämlich herausgestellt, daß je nach dem Ort der Blutentnahme die Zahl schwanken kann. Es zeigen sich dann begreiflicherweise Unstimmigkeiten bei der Errechnung des Katalaseindexes. Versuche von Nonnenbruch ergaben, daß die Zahl der Erythrozyten in den Venen größer ist, als in den Kapillaren der Fingerbeere. Es entwickeln sich besonders durch Verlangsamung des Kreislaufes, namentlich bei Stauungen, andere Verhältnisse in den Kapillaren. Die Zusammensetzung des Blutes ist ganz anders als in den Gefäßen und Organen. Nonnenbruch prüfte, inwieweit die gefundenen Veränderungen im Kapillarblut rein lokal durch Veränderung der Strömungsgeschwindigkeit und dem Kontraktionszustand bedingt sind, und wie weit ihnen Veränderungen im Venenblut entsprechen. Durch Handschwitzbäder und Frottage konnten durch Ausschaltung lokaler Einflüsse gleiche Werte erzielt werden. Weiter jedoch auf diese interessanten Fragen einzugehen, würde aus dem Rahmen dieser Arbeit fallen.

Wesentlich für die Untersuchung ist, daß das Blut ohne Unterbrechung als großer Tropfen fließt und nicht gepreßt wird, da sonst Gewebsflüssigkeit mit austritt. An dieser Stelle möchte ich erwähnen, daß ich das Blut für meine Versuche stets aus der Fingerbeere entnommen habe.

Damit schließe ich den allgemeinen Teil, der einen kurzen Ueberblick über den Stand der Katalaseforschungen geben sollte, und komme nun zu dem experimentellen Abschnitt meiner Arbeit.

EXPERIMENTELLER TEIL.

Die Verwendbarkeit der beiden erwähnten Methoden, ihre komplizierte und zeitraubende Ausführung und der diagnostische Wert des Katalaseindexes veranlaßten Jusatz, nach einem einfachen Apparat zu suchen, mit dem man ohne Mühe und Zeitaufwand eine reihenmäßige Katalasebestimmung durchführen kann. Er benutzte für seine Untersuchungen eine von Kleinsorgen und Jusatz angegebene Apparatur, die sich für Milchkatalasebestimmungen bestens bewährt hatte.

Ich möchte an dieser Stelle noch kurz die Ergebnisse, die Jusatz mit seiner neuen Methode erzielte, aufzeichnen. Aus großen Versuchsreihen ergab sich ein normaler Index zwischen 6 und 8,5. Er fand erniedrigte Werte bei sekundären Anämien, bei malignen Tumoren und bei Agranulozytose und einen erhöhten Katalaseindex bei perniziösen Anämien und in einem Fall von Herzinsuffizienz mit starker Cyanose. Die letztere Beobachtung bringt er in Zusammenhang mit einer Feststellung Gabbes, der eine Steigerung des Gluthabiongehaltes, einer schwefelhaltigen Komplexverbindung, im Blut bei dyspnoischen Zuständen herzinsuffizienter Patienten nachwies.

Gabbe konnte zeigen, daß das Gluthabion, welches etwa 10% des Sauerstofftransportes im Blut übernimmt, bei künstlich durch Phenylhydrazin erzeugten Anämien, ebenso wie die Katalase zunimmt. Die Steigerung des Gluthabions setzt jedoch sofort ein, während die Katalase nur langsam ansteigt.

Ich möchte daher annehmen, daß ein Parallelismus zwischen Katalase und Gluthabion besteht und daß, da in all diesen Fällen

auch eine vermehrte Atemtätigkeit gefunden wurde, die relative Vermehrung dieser beiden Stoffe mit der Atemfunktion zusammenhängt.

Im Nabelschnurblut Neugeborener fand Anselmino einen erhöhten Katalase- und Gluthabiongehalt und betrachtete diese Feststellung als Kompensationsvorgang, um dem Sauerstoffmangel des intrauterinen Lebens gerecht zu werden. Mit der Geburt beginnt die große Umstellung und allmählich treten normale Verhältnisse auf.

Meine Aufgabe ist es nun, Katalasebestimmungen nach der von Jusatz angegebenen Methode durchzuführen.

Ich beginne den experimentellen Teil mit einer Beschreibung der Methodik, wie sie sich nach der Vorschrift von Jusatz darstellt. An Materialien und Reagentien habe ich benötigt:

1. 2 Apparate zur Katalasebestimmung nach Jusatz.
2. 2 Meßzylinder zu 50 ccm.
3. 2 Pipetten zu 2 ccm und 5 ccm.
4. Perhydrol „Merck" 30%.
5. Aqua dest.

Ich möchte im Voraus bemerken, daß mit peinlichster Sauberkeit und Exaktheit gearbeitet werden muß, um die an sich vorhandenen Fehlerquellen nach Möglichkeit schon von vornherein auszuschalten. Die Apparate müssen sofort nach Gebrauch unter fließendem Wasser gespült und an der Luft getrocknet werden. Die Perhydrolflasche soll möglichst sofort wieder zugeschmolzen werden.

Beschreibung des Apparates.

Die an sich sehr einfache Apparatur besteht aus zwei aufeinander geschliffenen, oben offenen Hohlzylindern und arbeitet nach dem Prinzip des Auftriebvolumeters. Bei Reinigung ist stets darauf zu achten, daß nur gleichnummerierte Zylinder übereinandergestülpt werden, da sonst keine einwandfreien Werte erzielt werden können.

Auch ist vor Beginn der Untersuchungen zu prüfen, ob sich nicht zwischen den Zylindern ein Tropfen Wasser befindet, der das Endergebnis wesentlich beeinflussen könnte. An dem Außenzylinder, der

oben durch einen Gummistopfen luftdicht abgeschlossen werden kann, befindet sich eine Skala, auf der die jeweils gebildete Gasmenge jederzeit abgelesen werden kann.

Methodik.

Für die Katalasebestimmung im Blut gestaltet sich die volumetrische Messung wie folgt:

Mit einer Mikropipette von 0,1 ccm, wie man sie für Blutzuckerbestimmungen anwendet, werden 0,05 ccm Blut aus der Fingerbeere aufgesogen und sofort in 50 ccm destilliertes Wasser gebracht. Dieses soll nahezu neutral sein, lang an der Luft gestandenes darf also nicht verwendet werden. Man erhält so eine $^1/_{00}$ige Blutlösung.

Die Blutentnahmen zu vergleichenden Untersuchungen sind stets zur selben Tageszeit, am besten morgens vor der ersten Nahrungsaufnahme, vorzunehmen. Es empfiehlt sich außerdem, zwei Apparate zu beschicken und zwei Messungen vorzunehmen, die aber nicht mehr als 10 % voneinander abweichen sollen. Das Mittel ergibt dann den Endwert.

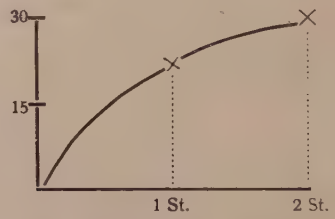
Nach eingetretener vollständiger Hämolyse der $^1/_{00}$igen Blutlösung etwa nach drei, höchstens aber nach 10 Minuten, werden 5 ccm zur Katalaseprobe in den inneren, 20 ccm fassenden Zylinder übertragen, und danach der Kolben so weit mit 1%iger Perhydrollösung, die man zu jedem Versuch frisch aus säurefreiem Perhydrol „Merck" herstellt, aufgefüllt, bis der Flüssigkeitsspiegel etwa 1—2 mm unter dem oberen Rand des Innenzylinders steht. Darauf stülpt man sofort den Außenzylinder ohne umzuschütteln über den inneren, und läßt ihn ohne Gewalt bis zum Fuß hinabgleiten, wo er auf einen Gummiring aufstößt. Der Apparat ist damit unten luftdicht abgeschlossen. Hierauf schließt man unter Festhalten des Außenzylinders den Hals desselben vorsichtig mit einem Gummistopfen. Durch den sofortigen Verschluß geht kein Gas verloren.

Die nun zunächst sehr stürmisch einsetzende Gasentwicklung treibt den Außenzylinder nach oben. Die entstandene Gasmenge kann nun jederzeit an der außen angebrachten Einteilung abgelesen werden.

Man kann also den Ablauf der Reaktion von Anfang an verfolgen. Bei der Ablesung soll stets der Rand des Flüssigkeitsspiegels herangezogen werden, auch wenn eine starke Schaumentwicklung stattgefunden hat und das Volumen der Flüssigkeit im Innenzylinder gegenüber dem Beginn der Reaktion abgenommen hat.

Die Beobachtung erfolgt am besten bei einer Temperatur von 20 Grad Celsius. Höhere Temperaturen sind, wie schon anfangs erwähnt, ungeeignet. Barometerschwankungen können, wie Schmitt feststellte, vernachlässigt werden, da Schwankungen von 1 mm Hg bei 10 ccm Gas nur eine Volumensänderung von 0,003 ccm hervorrufen.

Aus der graphischen Kurve (Abb.) sehen wir, daß die Gasentwicklung im Verlauf der ersten Stunde sehr kräftig ist, dann aber abnimmt und nach zwei Stunden einen Wert erreicht, den wir, wenn auch die Gasentwicklung noch nicht ganz beendet ist, als Endwert betrachten können.



Den nach zwei Stunden abgelesenen Wert nennt man die Katalasezahl, und durch Division derseben mit der Erythrozytenzahl erhält man den Kataleseindex.

Bei dieser Methode, die sich unter strenger Einhaltung aller gegebenen Bedingungen sehr bewährt, fällt die Berechnung aus mehreren Werten, wie die Differenz der Titrationswerte normaler und inaktivierter Blutlösungen weg. Dagegen beträgt die Dauer des Reaktionsablaufes, man kann allerdings mehrere Versuche je nach der Anzahl der vorhandenen Apparate zur gleichen Zeit ansetzen, zwei Stunden. Es genügt aber nach dem Ansetzen die Ablesung des nach zwei Stunden erreichten Wertes. Eine dauernde Ueberwachung ist nicht nötig.

Man kann in der Zwischenzeit andere Arbeiten, wie z. B. die Auszählung der Erythrocyten etc., vornehmen.

Auf Grund dieser Ueberlegungen erscheint mir die verblüffende Einfachheit dieser Methode zur Bestimmung von Katalasewerten für Reihenuntersuchungen sehr zweckmäßig. Die Frage des diagnostischen bzw. differentialdiagnostischen Wertes möchte ich jedoch auf Grund der in der Literatur widersprechendsten Ansichten dahingestellt sein lassen. Die Erörterung dieser Fragen liegt ja auch nicht im Rahmen dieser kurzen Arbeit.

Ich komme nun zu den Ergebnissen, die ich mittels der Jusatzschen Methode gefunden habe.

Untersuchungen an Gesunden bzw. Kranken ohne pathologischen Blutbefund.

Tabelle 1.

Nr.	Name	Alter	Geschl.	Diagnose	E.[1])	Hb[2])	F I.[3])	K.[4])	K I.[5])
1.	A. S.	61	♂	—	4,8	95%	0,9	27,0	5,62
2.	L. S.	34	♂	Gastritis	4,82	100%	1,0	27,0	7,67
3.	I. N.	70	♂	—	4,02	100%	1,2	29,0	5,97
4.	A. M.	45	♂	—	5,10	95%	0,9	28,5	5,68
5.	K. W.	35	♂	—	4,30	98%	1,1	28,5	6,6
6.	R. G.	26	♂	—	4,52	95%	1,0	29,5	6,53
7.	H. F.	26	♂	—	4,75	98%	1,0	27,5	5,8
8.	A. F.	17	♂	—	4,0	90%	1,1	24,8	6,2
9.	B. F.	57	♂	Bronchitis	4,8	89%	0,9	28,3	5,9
10.	F. L.	70	♂	Pneumonie	4,0	87%	1,0	24,4	6,1
11.	W. F.	29	♂	Tonsillitis	5,4	86%	0,8	29,1	5,4
12.	T. G.	51	♂	Neuralgie	5,1	100%	1,0	30,35	5,95
13.	G. E.	44	♂	Asthma bronch.	4,8	75%	0,8	27,89	5,8
14.	F. B.	30	♂	Migräne	4,1	105%	1,1	23,45	5,72
15.	B. F.	25	♂	—	3,9	85%	0,9	27,11	6,9

[1]) E. = Erythrocyten in Millionen.
[2]) Hb. = Hämoglobin.
[3]) F I. = Färbeindex.
[4]) K. = Katalasezahl.
[5]) K I. = Katalaseindex.

Nr.	Name	Alter	Geschl.	Diagnose	E.[1])	Hb[2])	Fl.[3])	K.[4])	Kl.[5])
16.	B. K.	21	♂	Multiple Skler.	4,3	86%	0,9	25,67	5,97
17.	K. C.	42	♂	Magenneurose	4,2	79%	0,9	25,6	6,1
18.	N. A.	57	♂	—	4,6	95%	1,0	26,9	5,85
19.	F. N.	29	♂	Bronchitis	4,4	80%	0,9	26,7	5,9
20.	A. M.	27	♀	Ulcus	4,6	82%	0,9	27,5	5,97
21.	N. K.	61	♀	Ulcus	4,7	90%	0,9	26,8	5,7
22.	A. N.	18	♀	Pneumonie	4,2	79%	0,9	24,4	5,8
23.	N. F.	57	♀	—	4,16	85%	1,0	23,9	5,75
24.	N. A.	23	♀	Gastritis	4,2	89%	1,0	23,1	5,5
25.	M. S.	50	♀	—	4,0	90%	1,1	23,6	5,9
26.	S. H.	53	♀	—	4,04	90%	1,0	24,6	6,1
27.	L. S.	50	♀	Gastritis	4,6	92%	1,0	24,8	5,4
28.	H. B.	63	♀	Lumbago	4,1	90%	0,9	22,9	5,6
29.	J. P.	39	♀	—	4,2	85%	0,9	22,7	5,4
30.	A. L.	37	♀	Neuritis	4,2	95%	0,9	23,5	5,6
31.	R. L.	20	♀	—	4,1	90%	0,9	22,5	5,5
32.	M. R.	25	♀	Nephritis	4,0	89%	1,1	23,2	5,8
33.	H. M.	27	♀	Gelenkrheuma	4,1	85%	1,0	24,2	5,9
34.	M. L.	29	♀	Angina	4,4	90%	1,0	23,7	5,4
35.	N. L.	56	♀	—	4,02	85%	1,0	23,6	5,9
36.	A. G.	41	♀	—	4,3	85%	0,9	23,6	5,5
37.	E. B.	33	♀	Arthritis	3,9	85%	1,0	23,0	5,9
38.	B. M.	62	♀	Tabes	4,18	82%	1,0	23,4	5,6
39.	H. B.	52	♀	Hypotonie	4,2	88%	1,0	23,1	5,5
40.	L. B.	64	♀	Grippe	4,0	79%	0,9	23,6	5,9

Der höchste Katalasewert beträgt aus dieser Versuchsreihe 29,5 (Fall 6), der niedrigste 22,5 (Fall 31). Bei meinen Untersuchungen schwankt die Katalasezahl ungeachtet des Alters und Geschlechts zwischen 22,5 und 29,5. Wie aus der Tabelle klar ersichtlich, hat das Lebensalter keinen Einfluß; dagegen erscheint die Katalasezahl bei Frauen niedriger. Bei Männern schwankt der Wert zwischen 29,5 und 23,4, bei Frauen zwischen 26,8 und 22,5. Diese Tatsache ergibt sich aus der geringeren Erythrocytenzahl der Frauen. Errechnet aus meinen Versuchen beträgt sie bei Männern an Durchschnitt 4 720 000, bei Frauen 4 580 000. Demnach hat das Blut bei Frauen eine geringere katalatische Kraft als bei Männern. Der Unterschied beträgt nach Masch etwa 12%.

Der größte Katalaseindex beträgt 7,67 (Fall 15), die niedrigste 5,4 (Fall 29), ein Durchschnitt 5,63. Der Index ist also, abgesehen von individuellen Schwankungen bei Männern und Frauen, gleich. Das einzelne Blutkörperchen hat demnach den gleichen Katalasegehalt.

Ein zusammenhang zwischen Farbeindex und Katalaseindex scheint nicht zu bestehen, auch läßt sich in dieser Tabelle eine Abhängigkeit der Abweichungen von bestimmten Krankheitsbilern nicht feststellen.

Untersuchungen in Fällen mit tiefgreifender Veränderung des Blutbildes bzw. schwerer Allgemeinerkrankung.
1. Sekundäre Anämien.

Tabelle 2.

Nr.	Name	Alter	Geschl.	Diagnose	E.	Hb.	F I.	K.	K I.
1.	K. F.	44	♂	sec. Anämie bei Lues	3,1	69%	1,0	14,57	4,7
2.	M. A.	57	♂	sec. Anämie	3,4	68%	1,0	17,3	5,1
3.	M. F.	67	♂	sec. Anämie bei Diabetes	2,9	58%	0,8	15,2	5,2
4.	T. A.	67	♀	sec. Anämie	3,2	60%	0,9	16,7	5,2
5.	A. H.	58	♀	sec. Anämie bei Lebercirrhose	2,3	50%	1,0	10,9	4,7
6.	A. M.	76	♂	sec. Anämie bei Ileus	2,9	49%	0,6	12,3	4,2

Wie aus der obigen Aufstellung ersichtlich ist, ist die Katalasezahl in allen Fällen herabgesetzt und liegt weit unter der kleinsten Zahl der ersten Versuchsreihe. Auch der höchste Wert mit 17,3 liegt noch stark unter der niedrigsten der Tabelle 1. Der Index erscheint ebenfalls herabgesetzt und beträgt im Durchschnitt 4,85, in Tabelle 1 dagegen 5,63. Er liegt also noch weit unter dem normalen Ergebnis.

Man kann demnach annehmen, daß Katalasezahl und Katalaseindex bei sekundären Anämien herabgesetzt sind, eine Feststellung, die sich ja auch in allen Arbeiten, welche sich mit der Bestimmung der Katalasezahl bzw. des Indexes beschäftigen, findet. Schon Strauß und Rammelt fanden erniedrigte Werte und auch Thienen konnte dies bestätigen.

Aehnliche Ergebnisse fanden sich im Tierversuch durch Herstellung experimenteller Anämien. Merwürdigerweise mußte man feststellen daß die Werte nur dort erniedrigt waren, wo die Anämien durch Blutentnahmen und Toluylendiamin erzeugt worden waren. Nach kurzer Zeit steigt jedoch, wie Kôno und Sumbajew zeigten, der Index wieder sprunghaft in die Höhe, eine Tatsache, die, wie leicht ersichtlich, mit der Blutregeneration und dem Auftreten von Jugendformen in Verbindung steht.

Anders liegen die Verhältnisse aber bei den im Tierversuch durch Phenylhydrazin erzeugten Anämien. Hier ist der Index, wie man nachweisen konnte, von vornherein erhöht. Hier scheint ein Zusammenhang mit der perniciösen Anämie zu bestehen. Ich werde jedoch erst später auf diesen Punkt genauer zurückkommen.

Um die Ursache des Ansteigens zu finden, suchte man die Erythrocyten durch Sedimentieren und mehrfaches Zentrifugieren schichtweise in alte und junge Zellen zu zerlegen. Sumbajew fand in der oberen Schicht mit reichlich Reticulocyten einen erhöhten Index, was Kôno dagegen nicht nachweisen konnte. Mir scheint jedoch nach meinen Untersuchungen bei perniciösen Anämien und den Ergebnissen anderer Forscher das Resultat von Sumbajew wahrscheinlicher.

Nach Korukawa ist der Index auch bei intravasalen Hämolysen erhöht und hält auch weiter an, selbst wenn das Hämoglobin und seine Derivate längst aus der Blutbahn verschwunden sind.

Auf Grund meiner Untersuchungen komme ich zu dem Schluß, daß bei sekundären Anämien die katalatische Kraft herabgesetzt ist.

2. Tumoren.

Tabelle 3.

Nr.	Name	Alter	Diagnose	E.	Hb.	F I.	K.	K I.
1.	F. U.	73	Mamma Ca.	3,2	70%	0,9	15,2	4,7
2.	Th. N.	54	Rectum Ca.	3,4	69%	0,9	14,7	4,3
3.	K. M.	40	Ca. ventriculi	4,0	45%	0,56	11,9	2,9
4.	I. N.	70	Ca. „	4,0	75%	0,9	14,8	3,7
5.	N. P.	59	Ca. „	2,64	48%	0,9	10,1	3,8
6.	L. S.	53	Ca. bronch.	3,9	62%	0,9	13,9	3,5

Wir sehen, daß Katalasezahl und Index bei malignen Tumoren erniedrigt sind. Die Werte liegen unter den entsprechenden der normalen Ergebnisse der Tabelle 1. Der höchste Index beträgt 4,7 (Fall 1), der niedrigste 2,9; im Durchschnitt also 3,8.

Schon Blumenthal und Brahn, die sich mit diesen Fragen beschäftigten, konnten eine Verminderung der Katalase in karzinomatösem Lebergewebe nachweisen.

Thienen, der ähnliche Resultate erzielte, dachte dabei an die stets vorhandene Anämie und setzte sein Ergebnis auf deren Rechnung. Es gibt aber auch Fälle, wo die sekundäre Anämie nicht so offensichtlich erscheint und trotzdem Zahl und Index unter dem normalen Durchschnitt liegen. Bei Betrachtung der oben angeführten Fälle kann, abgesehen bei Fall 3 und 5, von einer erheblichen Anämie keine Rede sein.

Ich halte daher die Vermutung Żerners für berechtigt, der betonte, daß es sich bei der Verminderung der Katalase um eine Vergiftung des Enzyms durch spezifische Stoffe handle. Danach würde tatsächlich ein kausaler Zusammenhang mit dem Grundleiden bestehen, eine Annahme, die mir sehr plausibel erscheint

Tabelle 4.

Nr.	Name	Alter	Leucocyten	E.	Hb.	F I.	KZ.	K I.
1.	I. R.	25	64 000	4,5	65%	0,7	27,4	6,0
2.	F. M.	32	141 000	2,8	60%	0,9	20,1	7,1
3.	V. H.	32	54 000	3,8	75%	0,9	27,2	7,1
4.	A. F.	77	164 000	4,19	78%	0,9	29,7	6,9
5.	M. H.	68	256 000	2,9	62%	1,0	22,4	7,7

Wir sehen, daß in allen Fällen Katalasezahl und Index erhöht sind. Der niedrigste Index beträgt 6,0, liegt also noch über dem normalen Durchschnitt. Selbst in den Fällen, wo eine erhebliche Anämie vorlag, fand ich über dem normalen Durchschnitt liegende Katalasewerte. Wie anfangs erwähnt, wies Jglauer zuerst auf diese Tatsache hin. Er konnte in ausgedehnten Versuchsreihen nachweisen, daß Leukocyten eine viermal stärkere katalatische Wirkung als Erythrocyten haben. Normal spielen sie jedoch wegen ihrer relativ geringen Zahl keine wesentliche Rolle, müssen aber bei Leukämien mit in Rechnung gestellt werden. Die enorme Vermehrung der Leukocyten muß daher zwangsläufig zu einer Erhöhung der Katalase führen. Mit Abnahme der Leukocyten wird dann auch die katalatische Kraft geringer.

Ich selbst habe Fall 2 nach drei Wochen wieder untersucht und konnte bei einer Leukocytenzahl von 41 000 und einem annähernd gleich gebliebenen roten Blutbild eine Abnahme des Indexes auf 5,9 feststellen.

Jglauer, der auch die Thrombocyten auf ihren Gehalt an Katalase untersuchte, fand eine wenn auch geringe katalatische Wirkung der Thrombocyten und bringt sie in Zusammenhang mit dem Katalasegehalt der Leukocyten. Seiner Ansicht nach ist die katalatische Kraft der weißen Blutkörperchen von der Anwesenheit der myeloiden Granulation abhängig. Da aber nach der immer noch geltenden Anschauung von Wright die Thrombocyten Plasmaabschnürungen der

Megakaryocyten des Knochenmarks sind, ist die Granulation der Thrombocyten mit der der Megakaryocyten identisch. Es besteht somit auch die Annahme, daß die Katalasewirkung ebenfalls wie die Oxydasereaktion, eine Funktion der Granula ist.

Auf Grund meiner Untersuchungen kann ich mich nicht der Ansicht von Berg anschließen, der bei Leukämien normale Werte fand. Ich konnte in allen Fällen trotz bestehender Anämie über dem normalen Durchschnitt liegende Katalasezahlen nachweisen.

4. Polycythämie.

Tabelle 5.

Nr.	Name	Alter	Erythrocyten	Hb.	F.I.	K.Z.	K.I.
1.	Th. H.	40	6 500 000	117%	0,8	20,5	3,1
2.	K. R.	63	7 600 000	120%	0,8	23,4	3,2

Der höchste Katalaseindex mit 3,2 liegt noch unter dem normalen Durchschnitt. Dieses Ergebnis entspricht ja auch annähernd den von Strauß und Rammelt gefundenen Werten. Ich möchte daher annehmen, daß bei einer die Norm überschreitenden Erythrocytenzahl die Katalasewerte herabgesetzt sind. Ich werde auf die Erklärung dieser Tatsache später noch genauer zurückkommen.

Blutkatalase bei perniciöser Anämie.

Die Katalase bietet bei der Biermer'schen Erkrankung insoferne Besonderheiten, als man seit Thienens Untersuchungen weiß, daß im Gegensatz zu den sekundären Anämien hier die Katalasezahl bzw. der Index erhöht ist.

Die Ergebnisse wurden oft geprüft und bestätigt, aber auch von einigen Forschern wie Neumann, Segall und Händel bestritten. Da es sich jedoch um ein wertvolles differentialdiagnostisches Mittel handeln würde, das in allen zweifelhaften Fällen die Diagnose erhärten könnte, ist die Bestimmung des Katalaseindexes bei perniciöser Anämie durchaus gerechtfertigt.

Tabelle 6.

Nr.	Name	Alter	Diagnose	E.	Hb.	F I.	K Z.	K I.
1.	G. A.	57	Perniciöse Anämie	2,9	60%	1,0	29,2	10,7
2.	C. H.	45	„ „	3,54	72%	1,1	28,7	7,9
3.	M. H.	39	„ „	2,89	66%	1,2	30,2	10,4
4.	O. H.	58	„ „	1,3	26%	1,2	23,1	17,7
5.	A. H.	64	„ „	2,21	58%	1,3	29,5	12,5
6.	M. M.	27	„ „	1,25	40%	1,2	23,9	17,9
7.	F. R.	79	„ „	1,3	37%	1,2	22,7	17,5
8.	S. A.	68	„ „	3,8	72%	1,0	30,4	8,0
9.	C. G.	42	„ „	3,6	70%	1,0	28,7	7,9
10.	A. W.	28	„ „	3,8	72%	1,0	29,2	7,7

In allen Fällen fand ich, wie auch Thienen, eine wesentliche Erhöhung der Katalasezahl und des Indexes. Die höchste Zahl beträgt 30,4, die niedrigste 22,7; der Index im Durchschnitt 11,8.

Alle Fälle waren typische perniciöse Anämien mit Achylie Glossitis und den entsprechenden Blutbefunden. Weinberg beschrieb einen Fall von Perniciosa mit all ihren klassischen Symptomen, bei dem sich aber im Laufe der Zeit langsam ein Karzinom des Magenausganges entwickelte und sich das Blutbild in das einer sekundären Anämie umwandelte. Der anfänglich erhöhte Katalaseindex sank herab, bis er weit unter dem Durchschnitt lag. In diesem Fall wurde die zu Beginn bestehende perniciöse Anämie durch die sekundär auftretende Anämie verdrängt. Auch Thienen beoachtete einen ähnlichen Fall, bei dem jedoch die Blutbefunde und die Katalasewerte nicht verändert wurden.

Die Erhöhung der katalatischen Kraft trotz der bestehenden Anämie wird nach Ansicht Thienens durch die Megalocytose und Hyperchromie beherrscht. Sie ist also der Ausdruck dieser zwei wesentlichen Symptome der perniciösen Anämie. Aus diesem Grunde rechnet Thienen die Biermer'sche Erkrankung zu den selbständigen Krankheiten.

Die Erythrocyten sind nicht nur in morphologischer, sondern auch in funktioneller Hinsicht, gemessen an dem Katalasegehalt, Riesen.

Aus der Tatsache der Erhöhung der katalatischen Kraft bei der perniciösen Anämie ergibt sich die logische Folgerung, daß dort, wo physiologisch Megalocytose und Hyperchromie herrschen, also bei Neugeborenen bzw. Frühgeburten, der Katalaseindex erhöht sein muß. Stierlein, der sich mit diesen Fragen eingehend beschäftigte, konnte diese Annahme bestätigen. Bei allen Neugeborenen fand er einen erhöhten Katalasegehalt. Da mir leider kein Material zur Verfügung stand, muß dieser Hinweis genügen.

Neumann fand zwar bei seinen Untersuchungen über die Katalase bei perniciösen Anämien auch erhöhte Werte, bestreitet jedoch die Regelmäßigkeit. Er streitet den diagnostischen Wert nicht ab, betrachtet aber aus diesem Grunde die Bestimmung des Katalaseindexes als relativ gering. Seiner Ansicht nach ist der Index nur in den schwersten Fällen erhöht.

Wie dem auch sei, die meisten Forscher, die sich mit dieser Frage geschäftigten, konnten eine Erhöhung der katalatischen Kraft feststellen.

Im einzelnen möchte ich an dieser Stelle noch erwähnen, daß die Erhöhung vor allem von der Größe und erst in zweiter Linie von ihrem durch die Färbekraft ausgedrücktem Hämoglobingehalt abhängig ist.

Als Ergebnis meiner Untersuchungen komme ich zu dem Schluß, daß der Katalaseindex bei perniciösen Anämien erhöht ist.

Schlußbetrachtung.

Ueberblicken wir nochmals meine Untersuchungsergebnisse, so kommen wir zu folgendem Resultat:

Bei sekundären Anämien, Tumoren und Polycythämien ist der Index herabgesetzt, dagegen bei perniciösen Anämien erhöht. Betrachtet man diese Tatsache, wie es sehr häufig geschehen ist, als Kom-

pensationsvorgang, so muß man annehmen, daß der Körper, um die wenigen verbliebenen Erythrocyten besser auszunutzen, eine erhöhte Katalase bildet, um eine schnellere Zerlegung des intermediär gebildeten Wasserstoffsuperoxyds zu erreichen. Ich möchte mich jedoch dieser Ansicht nicht anschließen, da ich nicht einsehen kann, daß dann gerade bei sekundären Anämien diese Kompensation fehlen sollte. Bei einer sekundären Anämie handelt es sich doch nicht um einen geringeren pathologischen Zustand als bei einer perniciösen Anämie.

Das Zustandekommen der erhöhten Werte bei der Perniciosa stelle ich mir folgendermaßen vor:

Das Blut eines Perniciosa-Kranken ist reicher an jugendlichen Zellen mit einem größeren Hämoglobingehalt. Nimmt man an, daß nach Warburgs Theorie der Verlauf der Oxydationen in der jüngeren Zelle lebhafter ist und daß sich vielleicht unter vermehrten Hämoglobingehalt als Katalysator bei dem intermediären Stoffwechsel mehr Wasserstoffsuperoxyd bildet, so muß der Körper mehr Katalase liefern, um diesen Ueberschuß unschädlich machen zu können. Diese Annahme erscheint mir richtiger, da, wie anfangs schon erwähnt, die Hauptaufgabe der Katalase in diesem Abbau liegt.

Die Verminderung der katalatischen Kraft bei sekundären Anämien liegt also in dem geringeren Hämoglobingehalt. So fand Zerner bei einer aplastischen Anämie in einem Fall, wo die Erythrocyten nicht nur zahlenmäßig vermindert, sondern auch überaltert sind, den niedrigsten Index.

Aehnliche Verhältnisse liegen meines Erachtens auch bei den Polycythämien vor, wo einerseits infolge der erhöhten Viskosität der Sauerstofftransport erschwert, andererseits aber auch der Hämoglobingehalt des einzelnen Erythrocyten relativ vermindert ist.

ZUSAMMENFASSUNG.

Gegenstand dieser Arbeit war nach einer kurzen Einführung in das Wesen der Katalase die Durchführung einer neuen, einfachen Methode zur Blutkatalasebestimmung nach Jusatz und die rüfung ihrer klinischen Verwendbarkeit zu klinisch-diagnostischen bzw. differentialdiagnostischen Zwecken.

Ich kam zu folgenden Ergebnissen:

Der Katalaseindex ist bei Anämien und malignen Tumoren erniedrigt und bei Leukämien und perniciösen Anämien erhöht.

Die Bestimmung des Katalaseindexes nach dieser Methode erscheint infolge ihrer verblüffenden Einfachheit für diagnostische Zwecke geeignet, wie die Feststellung des Indexes überhaupt ein wichtiges diagnostisches Zeichen obiger Krankheitsbilder, besonders aber der perniciösen Anämie ist und zur Sicherstellung der Diagnose herbeigezogen werden sollte.

Herrn Oberarzt Dr. Reuter möchte ich an dieser Stelle für die freundliche Ueberlassung des Themas meinen ergebensten Dank aussprechen.

LITERATUR-NACHWEIS.

Agner: Reversible Spaltung der Leberkatalase, Kongreßbl. f. innere Med., Bd. 83.

Anselmino-Hoffmann: Die Ursachen des Ikterus neonatorum; Klinische Wochenschrift 1931.

Bach: Ueber das katalytische Vermögen des Blutes, Zeitschrift f. klin. Med., Bd. 95.

— Ueber den Katalase- und Gluthabiongehalt der Erythrocyten bei experimentellen Anämien. Klin. Wochenschrift 1931.

Bach-Zubkowa: Ueber Fermentzahlen des Blutes. Biochem. Zeitschrift, Bd. 125.

Berg: Katalase bei Blutkrankheiten, Kongreßzentralbl. f. innere Med.

Blumenthal-Brahm: Wirkung krebskranker Organe auf die Katalase metastasenfreier Leber, Ztschr. f. Krebsforschung, Bd. 8.

Brinkmann, Ueber die Katalasereaktion in den Fäzes bei Kindern, Jahrbuch f. Kinderheilkunde, 153, 53.

Euler: Ueber Bakterienkatalase, Kongreßzentralblatt, Bd. 47.

Francke: Beiträge zur katalatischen Wirkung des Blutes, Biochem. Zeitschrift, Bd. 222.

Gabbe: Ueber Wirkungen und Bedeutung löslicher Schwefelverbindungen in den Blutkörperchen, Klin. Wochenschr. 1929.

Jglauer: Eine Methode zur Bestimmung der Katalasewirkung bei weißen Blutkörperchen, Biochem. Zeitschrift, Bd. 223.

— Katalasewirkung der Thrombocyten, Biochem. Ztschr. Bd. 234.

Jacoby: Ueber Bakterienkatalase, Biochem. Ztschr. 89, 92, 95.

Jolles: Die Wasserstoffsuperoxydzersetzung durch Blutkatalase als klin. Untersuchungsmethode, M. M. W. 1931.

Jolles-Oppenheim: Beiträge zur Kenntnis der Blutfermente, Virchow-Archiv, Bd. 180.

Jusatz: Eine neue einfache Methode der quantitativen Bestimmung der Blutkatalase, Klin. Wochenschrift 1932.

— Versuche über den Einfluß von Vitaminen auf den Katalasegehalt des Blutes. Klin. Wochenschrift 1932.

Kôno: Catalase and the respiratory function of the blood in experimental anaemia. Kongreßbl. für innere Med., Bd. 58.

Korukawa: Experim. Studien über Ery- und Plasmakatalase, Kongr. f. innere Med., Bd. 64.

Korallus: Katalasegehalt des Blutes bei pern. Anämie, Dtsch. Archiv für klin. Med., Bd. 139.

Krüger: Zur Frage nach dem Katalasegehalt des Blutes verschiedener Kapillargebiete, Zeitschr. f. exper. Med., Bd. 64.

Magat: Klin. Untersuchungen über Katalase, Ztschr. f. exp. Med., Bd. 42.

Masch: Zur Methode der Blutkatalasebestimmung, nebst Bestimmung von Katalasezahl und Index des Blutes gesunder Menschen. Zeitschrift für exper. Med., Bd. 77.

Moraczewski: Ueber Blutkatalase, Biochem. Ztschr., Bd. 141.

Morgulis: Die Katalase. Ergeb. d. Physiol., Bd. 23.

Neumann: Die Bedeutung des Katalaeindexes für die Diagnose der perniciösen Anämie, Dtsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 137.

Nissen: Untersuchungen über die diagn. Bedeutung des Katalaseindexes der Erythrocyten bei menschl. u. exper. Blutkrankheiten. Zeitschrift für klin. Med., Bd. 92.

Noorgaard: Ueber die Katalasereaktion zum Nachweis von Eiterzellen in den Fäzes. Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 89.

Nonnenbruch: Vergleichende Bestimmung der Blutkörperchenzahl, des Serumeiweißes und des Serumkochsalzes im Venen- und Kapillarblut. Dtsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 133.

Santesson: Einwirkung von Giften a. e. ezymat. Prozeß, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharm.

Schockor: Versuche an angiostomierten Hunden. Kongr. f. innere Med., Bd. 51.

Segall u. Händel: Ueber den Katalasegehalt des Blutes, Dtsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 138.

Sörensen: Ueber die Messung und Bedeutung der H.-Jonenkonz. bei enzym. Proz., Biochem. Ztschr., Bd. 21.

Stepphuhn: Ueber die Einwirkung v. Org. Extr. auf die Katalase, Biochem. Ztschr., Bd. 136.

Stierlein: Blutkörperchenuntersuchung und Hämoglobinbestimmung b. Kindern, Dtsch. Arch. f. klin. Med., 45.

Tauber: Chemical nature of catalase, Kongr. f. innere Med., Bd. 86.

Thienen: Ueber die pern. Anämie als selbst. Krankheit. Dtsch. Archiv f. klin. Med., Bd. 131.

Tsuchiashi: Zur Kenntnis der Blutkatalase, Biochem. Ztschr., Bd. 140.

Wels: Ueber die Wirkung von Röntgenstrahlen auf die Katalase, Arch. f. d. ges. Physiologie, Bd. 201.

Zeile: Ueber die aktive Gruppe der Leberkatalase, Kongr. f. innere Med., Bd. 61.

LEBENSLAUF.

Am 6. Febr. 1912 wurde ich in Trier als Sohn des damaligen Leutnants Walter Fiek geboren. Ich besuchte zunächst das Realgymnasium in Kassel und legte im März 1933 an der Oberrealschule zu Baden-Baden die Reifeprüfung ab. Im Sommersemester 1933 begann ich in München das medizinische Studium. Nachdem ich im Jahre 1935 die ärztliche Vorprüfung in beiden Teilen vollständig bestanden hatte, begann ich den klinischen Abschnitt ohne Hochschulwechsel wiederum in München. Im Dezember 1938 legte ich in München das Staatsexamen ab. Meine Praktikantenzeit begann am 1. Januar 1939 an der Landesfrauenklinik in Erfurt, anschließend arbeitete ich 6 Monate an der Heil- und Pflegeanstalt Gabersee. Zum Abschluß der Praktikantenzeit war ich an der II. Medizinischen Abteilung des Krankenhauses l. d. Isar in München tätig. Auf Grund der derzeitigen politischen Lage erhielt ich nach 8½monatlicher Praktikantenzeit am 8. September 1939 die Bestallung als Arzt. Zur Zeit bin ich Volontärarzt an der Universitäts-Nervenklinik in München.